

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
ANNÉE 1970 N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
P A R

637

METELLUS, épouse TEPLIER LIONALLE

Née le 15 Octobre 1937 à GRANDE RIVIERE DU NORD (HAÏTI)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

DISCUSSION A PROPOS D'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR VIC — DUPONT



A mon cher Père,

In memoriam

Trop tôt enlevé à mon affection par un cruel destin.
sans que vous connaissiez les joies de la moisson .

A ma chère Mère,

Pour votre affection, votre dévouement,
les privations et les angoisses de notre
éloignement .

A mon cher Epoux,

Pour ton courage,
En témoignage de mon attachement et de mon amour .

A mes Frères,

.. Pour votre affection, votre dévouement,
Témoignage de mon attachement.

A mes Enfants,

A tous ceux qui me sont chers .

A Monsieur le Professeur V I C - D U P O N T
Professeur de la Clinique de Réanimation Médicale
Hôpital Claude Bernard,

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse,

Témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments
très respectueux .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551501_0020

A Monsieur le Docteur V A C H O N

A Monsieur le Docteur C A R O N ,

Nous vous remercions vivement pour votre aide
et votre gentillesse dans l'élaboration
de ce travail .

HISTORIQUE.

La BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE (F.B.H.) est une affection fort ancienne, elle aurait été décrite par HIPPOCRATE . Cependant, il a fallu attendre la moitié du XIX^e siècle pour retrouver les premières publications :

celles de LEBEAU et DAULLE à MAYOTTE et NOSSIBE .

de LEROY de MERICOURT à MADAGASCAR .

DUTROULEAU et LHERMINIER la décrivent aux ANTILLES en 1858, et BENOIT au SENEGAL en 1865.

James EASON, le premier, introduit la notion de bilieuse dans la littérature anglo-saxonne sous le vocable de "black water fever" (B.W.F.) en 1884 .

La coloration très particulière des urines au cours de la bilieuse lui a valu d'être différenciée facilement de la fièvre jaune en zone d'endémie et de porter les dénominations successives de :

Fièvre bilieuse mélanurique (BERENGER - FERAND)

Fièvre bilieuse hématurique (BARTHELEMY - BENOIT)

En 1883, ROUBAUD et CORRE, en montrant que la coloration des urines était due à l'hémoglobine, lui donnèrent son nom définitif (18).

Dès 1874, en GRECE, VEHERAS et KARAMITSAS invoquent le rôle de la quinine dans le déclenchement de la crise de bilieuse . TOMASELLI, en reprenant cette théorie, s'en fait le vulgarisateur, thèse appuyée à l'époque par les observations de PLEHN en 1893 au CAMEROUN et de CARREAU en GUADELOUPE, en 1893.

En 1884, EASON considérait la fièvre de la bilieuse comme le résultat de l'infection palustre et les urines noires comme le témoin de l'hémoglobinurie .

En 1893, CORRE émet l'hypothèse que chez d'anciens paludéens, la quinine, en l'absence d'hématozoaires, peut provoquer l'hémolyse massive observée au cours de la bilieuse .

Dès la fin du XIX^e siècle, on mit donc l'accent sur la parasitémie nulle ou faible, et sur le rôle de la quinine dans la crise d'hémolyse observée .

L'absence de plasmodium dans le sang amena certains auteurs à incriminer et à rechercher un agent pathogène spécifique . Pour LEISHMANN, cet agent correspondrait à des inclusions cellulaires semblables à des protozoaires, trouvés dans les mononucléaires . SCHUFFNER (DELHI), NOE et ESQUIERS (DAKAR), BLANCHARD et LEFIOU (BRAZZAVILLE) pensant, quant à eux, qu'il s'agit d'un spirochète présent dans le sang des malades et qu'ils dénommèrent tréponéma bilio-hémoglobinurique .

MARCHAUX à DAKAR et GOUZIN au DAHOMEY précisèrent le rôle de l'infection palustre et l'importance de la quinine dans le déclenchement de la F.B.H. ainsi que la relative fréquence du plasmodium falciparum dans son étiologie .

On peut remarquer que l'aire de répartition des cas de F.B.H. décrits se superpose à celle du paludisme à plasmodium falciparum :

AFRIQUE OCCIDENTALE :

. SENEGAL, COTE D'IVOIRE, GUINEE, DAHOMEY, CONGO, CAMEROUN, CABON, RHODESIE .

AMERIQUE :

. ANTILLES et GUYANE .

INDOCHINE :

. sur les plateaux montagnards et en haute région du TONKIN .

EUROPE MERIDIONALE :

. ITALIE, GRECE, YOUGOSLAVIE, RUSSIE MERIDIONALE .

. En FRANCE, la F.B.H. est rare et ne se voyait que chez les rapatriés de ces régions .

- En 1902, CARAMAN'S, puis CARDUCCI, en 1907, rapportèrent quelques observations où le parasite était Plasmodium vivax ou malariae .

- En 1925, à la suite des travaux de WIDAL, on en vint à rendre une hémolysine responsable de la F.B.H. par analogie avec l'hémoglobinurie a frigore, hémolysine qui, pour DAVALT, CHRISTOPHERS et BENTLEY, serait spécifique et secrétée par la rate lésée au cours de l'infection palustre .

De nombreux auteurs se sont attachés alors à mettre en évidence cette hémolysine qui, d'après BLALOCK et MAC DONALD, se formerait à partir de l'acide lactique issu du conflit tissu splénique-hématozoaires . Recherchées depuis les travaux de NOCHT et GHIRON jusqu'à ceux plus récents de FOY (1941-1945), les hémolysines n'ont cependant jamais pu être mises en évidence .

- En 1926, FISCHER produit des anti-hémolysines chez des lapins en leur injectant leurs propres hématies mélangées à des protéines étrangères .

Cependant, la négativité généralement constatée, des réactions d'ERLICH et DONATH LANDSTEINER spécifiques de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, fit abandonner le parallélisme entre F.B.H. et Hémoglobinurie de FOIX et SALIN, bien que, longtemps après, certains aient voulu voir dans certaines formes de bilieuse des formes de transition entre les deux affections . PORTIER et MESSERCHMITT rapportèrent dans le même temps une dizaine de cas de paludéens connus avec anémie et splénomégalie présentant une réaction de LANDSTEINER positive.

- En 1937, ce fut la découverte, par LANDSTEINER et WIENER, du facteur Rhésus qui expliqua la maladie hémolytique du nouveau-né en 1944, puis les accidents post-transfusionnels . Une nouvelle théorie se vit naître intégrant la F.B.H. dans le groupe des maladies par auto et iso agression .

A la suite des travaux de RICHET, DUPUY et CLELAND soulèvent l'hypothèse d'une théorie anaphylactique . Mais, dès 1936, Fernand NUNG pense à une sensibilisation des hématies, consécutive aux réinoculations successives par le plasmodium .

Diverses expériences ont permis de conclure que les lysines n'étaient pas libres dans la circulation, mais fixées sur les globules rouges :

Des globules rouges normaux introduits dans la circulation de sujets atteints de F.B.H. étaient rapidement hémolysés, de même que les globules de malades introduits chez des sujets sains, alors que le plasma de sujets hémoglobinuriques ne décolorait pas de crise hémolytique chez les sujets infectés par Plasmodium falciparum .

- FINDLAY, MAECRAITH et MARTIN, en 1943, rendent la lysolécithine responsable de la crise hémolytique de la F.B.H. La lysolécithine est présente normalement dans tous les tissus mais serait inhibée par certains facteurs .

La théorie relative à la sensibilisation des hématies par le parasite fut reprise par Oliver GONZALEZ puis développée par FINDLAY et MARKSON .

- En 1943, HEMSTELL souligne l'action adjuvante du froid et la présence d'agglutinines froides dans un cas cité par DAMESHEK .

- QUINS, en 1944, et surtout BLUTTS, en 1945, établissent un parallélisme entre bilieuse, maladie hémolytique du nouveau - né, et les incompatibilités sanguines . D'après eux, le plasmodium contiendrait un facteur antigénique Rh- . Les attaques successives de paludisme agiraient de la même façon que de petites transfusions de sang Rh+ . Une telle hypothèse repose entièrement sur la notion d'une prédisposition raciale ou familiale et impose la survenue de la bilieuse seulement chez des sujets Rh- . Or, bon nombre de sujets atteints de bilieuse sont Rh+ (Observations de VANDEPITTE). BLUTTS lui-même dut reconnaître ce fait, ce qui l'amena à incriminer un autre facteur agglutinogène, le facteur CH . Le parasite serait doué, dans ces conditions, d'un "CH-like-factor".

- SALISBURY, en 1949, reprit cette théorie, en suggérant la présence d'un facteur X ou M, N ou une variété de Rh.

- GEAR, en 1945, a démontré qu'il était possible de développer chez un individu un système antigène-anticorps vis à vis de ses propres tissus (anticorps homologues) par injection d'un tel tissu contenant un agent bactérien ou un virus vis à vis duquel il s'est trouvé immunisé . La possibilité de reproduire un tel phénomène expérimentalement a conduit à expliquer la bilieuse par un mécanisme analogue, la répétition des accès palustres mal traités entraînant la diffusion dans le plasma de lysat globulaire homologue analogue à une injection d'hématies, d'où constitution d'anticorps plasmodiaux (auto-immunisation)(14)

- GEAR a constaté qu'en injectant à un singe rhésus une émulsion de foie d'un de ses congénères mort de fièvre jaune, il obtenait la formation d'anticorps anti-foie. L'hypothèse de GEAR, quant à la bilieuse, peut se résumer ainsi :

globules rouges + parasite	)	
ou	)	
globules rouges + antimalarique	)	
ou	)	= Auto-antigène
globules rouges + plasmodium	)	
+ antimalarique	)	

Auto-antigène + cellules du S R E = Auto-anticorps (hémolysines)

Globules rouges = hémolysines = cellules sensibilisées

Cellules sensibilisées + complément = hémolyse

Au cours de la bilieuse, on a pu constater une auto - agglutination des globules rouges, de même qu'une sphérocytose et une érythro - phagocytose fréquente au niveau de la rate et occasionnellement dans le sang périphérique . En outre, les globules rouges transfusés à un malade atteint de bilieuse s'hémo lysent aussi rapidement que les propres globules du sujet .

- En 1946, BENHAMOU, poursuivant l'hypothèse de GEAR, incrimine des agglutinines froides, agglutinines froides trouvées à des taux variables dans quelques observations de bilieuse . A des titres élevés, les agglutinines sont certainement pathologiques, tandis qu'aux taux trouvés dans la F.B.H., leur effet pathologique est loin d'être certain .

- VANDEPITTE, en 1948, se référant à la positivité du test de COOMBS, pense qu'il s'agirait plutôt d'une agglutinine incomplète. DAUSSET et TZANCK mettent également en cause un anticorps incomplet .

- Depuis la deuxième guerre mondiale, et à la suite de la guerre du Pacifique, puis surtout du conflit du Sud-Est asiatique, l'accent fut à nouveau mis sur les problèmes cliniques du paludisme, qui étaient nettement passés au second plan derrière ceux posés par l'éradication et la chimioprophylaxie de l'endémie . On vit ainsi, essentiellement dans les travaux anglo-saxons issus des armées combattantes, puis des cas observés en métropole chez les rapatriés dont le nombre augmentait (comme celui des voyageurs civils au fil du développement des moyens rapides de déplacement intercontinental), réapparaître les formes graves de paludisme à plasmodium falciparum . Elles succédaient manifestement à l'exposition brutale de sujets neufs non immuns et non soumis à une chimioprophylaxie. On put ainsi, dans de très bonnes conditions d'observation , remarquer qu'un certain nombre de ces formes sévères d'accès pernicieux s'accompagnaient d'une hémolyse aigue sévère avec hémoglobinurie .

La réutilisation courante du terme de Black - Water Fever dans des cas de ce type par les auteurs anglo-saxons pose nettement, à notre sens, le problème d'une stricte définition des faits en cause .

On comprend mieux ainsi la confusion réelle qui plane depuis près d'un siècle tant dans les descriptions cliniques rapportées sous le vocable de F.B.H. ou de B.W.F., que, par voie de conséquence, dans les diverses tentatives d'interprétations physio-pathologiques que nous venons brièvement de résumer . C'est qu'en effet, reposant sur un système unique, l'hémoglobinurie chez un paludéen, il aurait fallu qu'il s'agisse là d'un fait spécifique pour qu'une entité physio-pathologique soit en cause . En matière d'hémolyse aigue, ce ne peut être le cas .

Dans ce travail, nous chercherons donc à préciser les faits permettant de distinguer les diverses situations d'hémolyse aigue chez le paludéen pour tenter d'individualiser clairement celle qui, comme dans le concept classique de F.B.H., succède à une nouvelle prise de quinine, ce qui exclut formellement l'emploi de cette drogue dans l'action thérapeutique. Par opposition, tous les autres cas d'hémolyse aigue chez un paludéen qui pourraient être confondus avec le précédent, si l'on s'en tient à un même vocable symptomatique, imposant impérativement, du fait de leur gravité habituelle, une thérapeutique antiparasitaire rapidement efficace, au premier chef la quininothérapie par voie intraveineuse .

L'authenticité du premier tableau, qui correspond au concept classique, qu'il importe de conserver strictement, attribuant la principale responsabilité à la quinine, semble accréditer la réduction considérable des cas rapportés, ce qui peut raisonnablement être attribué à l'emploi devenu extrêmement réduit de la quinine en pratique anti-paludéenne .

L'intérêt d'une observation de ce type est donc, outre leur rareté, de permettre d'en définir les conditions précises de survenue en les opposant à toutes les autres situations d'hémolyse aigue chez le paludéen .

Nous présentons ici l'observation suivante .

CHAPITRE DEUXIEME

OBSERVATION

Madame AU S.... vit à LIBREVILLE (GABON) depuis douze ans, n'observe pas de chimioprophylaxie anti-palustre, mais prend irrégulièrement de la quinine lors d'accès fébriles .

Elle est vaccinée contre la fièvre jaune depuis 1963.

Le 9 Juin 1969, une injection de Quinimax est prescrite devant l'allure palustre d'une fièvre à 40° survenant brutalement .

Le 10 Juin : apyrexie .

Le 11 Juin : reprise de la fièvre à 41° avec frissons . Une goutte épaisse pratiquée est négative . La malade reçoit une deuxième injection de Quinimax . Quelques heures plus tard, malaise intense, émission d'urines "porto" . Le tableau clinique s'aggrave très rapidement, avec agitation, troubles de conscience, chute tensionnelle, hématomégalie et ictère, tandis que la diurèse reste faible et que les urines sont toujours rouge foncé .

Une ampoule de Nivaquine I.M., 2 comprimés de Flavoquine, 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, sont ajoutés au traitement anti-palustre déjà reçu.

Le collapsus, le coma et l'anurie font décider en urgence du transfert de la malade en milieu spécialisé .

Dans l'avion, du fait de l'état de choc, la malade reçoit 1 litre 5 de sang O⁺ alors que son groupe, très difficile à déterminer est vraisemblablement A⁺ .

Le 12 Juin , au soir, à l'arrivée à la Clinique de Réanimation Médicale à l'Hôpital Claude BERNARD à PARIS (Professeur VIC DUPONT), le tableau est celui d'une hémoglobinurie grave avec coma, insuffisance circulatoire aigue (T.A. à 7), anurie et déshydratation . L'hématocrite est à 10 % . Il existe une acidose métabolique majeure (pH à 7,13) CO₂ total : 4,5 mEq et une deshydratation .

Na	154 mEq/litre
Protides	82 g/litre
Azotémie	2,30 g/litre
Potassium	à 6,9 mEq/litre .

L'anurie est quasi complète avec quelques centimètres cubes d'urines noires . L'examen gynécologique est normal .

Une exsanguino-transfusion par sang O⁺ est pratiquée en urgence (3 litre 500 + 500 mil excédentaires). Elle permet de corriger l'acidose et de ramener l'hématocrite à 29 %. Une dialyse péritonéale est mise en route dans les heures suivantes. Une hémorragie pariétale survient, liée aux troubles de la coagulation :

Taux de prothrombine 24 %

Plaquettes	25,000
------------	--------

Le 13 Juin : la conscience est toujours perturbée . Il persiste une défaillance circulatoire . La tension artérielle se maintient aux alentours de 10. Le pouls est à 80/minute, la tachycardie s'est amendée, mais les extrémités sont toujours froides .

Les examens complémentaires pratiqués montrent dans le sang :

goutte épaisse	négative,
calcémie	95 mg/l.
acide lactique	480 mg/l.
acide pyruvique	33,75 mg/l.

N.F.S. globules rouges : 2.830.000/mm³
 globules blancs 24.000/mm³
 .neutrophiles 97 %
 .lymphocytes 3 %
 .plaquettes 9.400

Complexe prothrombique :

complexe VII	56 %
procélerine	38 %
prothrombine vraie	54 %
fibrine	2,9 g/l.

Bilirubine totale	58 mg %
Bilirubine indirecte	48 mg %
Thymol	21 unités Vernes
Protides	65 g/l.
Phosphatases alcalines	1,6 U. Bessey
Transaminases	S G P T 290 U.
	S G O T 150 U.

L'E.E.G. montre une activité globale lente, parfois à tendance rythmique et pointue, mais variable suivant les fluctuations de la vigilance et moins pointue lors des niveaux bas .

Il n'existe pas d'assymétrie ni d'organisation en foyer.

Dans le L.C.R., on note :

- glucose 1,20 g/l.
- albumine 0,50 g/l.

Une deuxième exsanguino-transfusion est pratiquée le 13 Juin .

Le 14 Juin : légère amélioration des troubles de la conscience . la diurèse reste faible . La malade présente des pauses respiratoires . Le processus hémolytique semble interrompu et un état tensionnel correct est rétabli pour lequel les exsanguino-transfusions semblent jouer un rôle plus important que la corticothérapie prescrite d'emblée .

La N.F.S. montre :

Globules rouges	3.570.000/mm ³
Globules blancs	9.000/mm ³
neutrophiles	91 %
lymphocytes	4 %
monocytes	5 %
plaquettes	110.000/mm ³

L'hématocrite est à 35 %

Le temps de Quick : 56 %

Le 15 Juin, une nouvelle numération :

Globules rouges	3.320.000/mm ³
Globules blancs	24.000/mm ³
neutrophiles	92 %
lymphocytes	5 %

Le processus hémolytique a été définitivement interrompu dès la deuxième exsanguino-transfusion . Une cytotactériémie du liquide de dialyse révèle de nombreuses hématies, des polynucléaires, mais pas de germes visibles.

Le 16 Juin, la N.F.S. montre :

Globules rouges	2.940.000/mm ³
Globules blancs	19.000/mm ³
neutrophiles	90 %
eosinophiles	1 %
monocytes	6 %
acide lactique	142 mg/l.
taux de prothrombine	90 %

Le 18 Juin, la bilirubinémie totale est à 8 mg/l.

Le 19 Juin, on entreprend une chimioprophylaxie à la Nivaquine à raison de 1 comprimé à 100 mg tous les deux jours .

La numération globulaire montre :

Globules rouges	2.950.000/mm ³
Globules blancs	18.000/mm ³
neutrophiles	69 %
éosinophiles	4 %
monocytes	7 %
lymphocytes	15 %
myélocytes	5 %

La dialyse péritonéale fonctionnera 10 jours ininterrompue .

Le 23 Juin : la diurèse dépasse 300 ml/24 h.

La N.F.S. montre :

Globules rouges	2.070.000/mm ³
Globules blancs	25.000/mm ³
neutrophiles	90 %
éosinophiles	3 %
lymphocytes	6 %
monocytes	3 %
myélocytes	1 %

La kaliémie est à 6 mEq/l.

L'amylasémie : 105 U.

L'anémie ne se répare que très lentement (malade en insuffisance rénale). On préfère ne pas transfuser la malade, étant donné les risques d'intolérance du sang transfusé .

La reprise de la diurèse s'est effectuée à partir du 24 Juin et dès lors l'évolution se fait vers la décroissance régulière de l'azotémie . La kaliémie se normalise . Le 27 Juin , la diurèse est à 2200 cc . On note un épanchement pleural discret sans troubles digestifs . Il peut être attribué à la dialyse péritonéale .

Le liquide ploural examiné montre :

Glucose 1,45 g/l.
Albuminurie 40 g/l.
Polynucléaires en grande abondance
Lymphocytes moins nombreux .
Quelques cellules endothéliales d'aspect banal ?
Absence de germes à l'examen direct .

Le 28 Juin :

Devant la persistance de l'anémie, on décide de passer un culot globulaire O^+ .

Le 30 Juin :

L'étude immuno-hématologique effectuée met en évidence une agglutination à 37° des hématies étrangères traitées par la trypsine . Le taux de G 6 P D est normal .

La malade quitte le service le 17 Juillet avec une azotémie normale . Elle est totalement apyrétique . La chimioprophylaxie entreprise après son admission est interrompue .

Revue à la fin du mois de Septembre, Madame AM... a une U.I.V. normale . On notait une bonne sécrétion, une morphologie normale .

A la cholécystographie, on pouvait voir de très gros calculs étagés dans la vésicule mais il n'y a pas de calcul visible dans le cholédoque .

L'hémogramme montre :

Globules rouges 3.980.000/mm³
Globules blancs 7.400/mm³
neutrophiles 31 %
éosinophiles 19 %
lymphocytes 4 %
monocytes 10 %

La V.S. est normale, l'urée sanguine est à 0,55 g/l. La clearance de l'urée est à 49 ml/mn (vol/mn : 7 ml), celle de la créatinine est à 34 ml/mn.

CIRCONSTANCES

DE

SURVENUE

Chez cette femme vivant au GABON depuis douze ans et prenant irrégulièrement de la Quinine lors d'accès fébriles, survient un épisode à 40° d'allure palustre pour lequel on lui fait une injection de Quinimax . La goutte épaisse est négative .

Le lendemain, la malade est apyrétique .

Deux jours après le début de son accès fébrile est faite une seconde injection de Quinimax . Dans les heures suivant cette deuxième injection, apparaît un état suraigu d'ictère avec anémie, état de choc, oligo-anurie et émission d'urines porto .

Une telle séquence des faits nous paraît capitale car sur elle repose le raisonnement qui permet d'attribuer à la quinine la responsabilité principale et donc de l'exclure du traitement dans la mesure où, malgré la négativité de la goutte épaisse, on aurait été tenté de croire à la réalité d'une réinfestation par le plasmodium falciparum .

Une telle analyse permet également d'exclure, bien qu'ici aucune suspicion ne puisse avoir été retenue, une hémolyse avec état de choc d'origine toxique ou d'origine génitale après manoeuvre endo utérine et avortement septique, faits qu'il importe toujours de vérifier .

CLINIQUE

ET

THERAPEUTIQUE

Les traits cliniques caractéristiques de la bilieuse hémoglobi-nurique ainsi définie par les circonstances de survenue très particulières que nous venons de rappeler, sont également assez tranchés. On peut retenir :

- l'existence d'une hémolyse aigue sévère, responsable d'une anémie intense et rapidement constituée avec ictère généralisé et hémoglobinurie (urines porto).

- la présence habituelle d'un état de choc, l'insuffisance circu-latoire accompagnant l'hémolyse .

- Cet état de choc laisse généralement la conscience intacte mais lorsqu'il est majeur, un coma transitoire peut survenir comme chez notre malade .

- Une oligo-anurie est très habituellement constatée dès la phase initiale de la maladie .

Il s'agit donc de la survenue brutale d'un état de choc avec hémolyse aigue et très généralement la fièvre est présente qui ne doit aucune-ment être attribuée a priori à une autre cause sans raison précise . On sait, en effet, que la fièvre est un phénomène non spécifique et qu'on l'observe au cours des épisodes aigus de déglobulisation spontanée, des hémolyses congénitales par exemple . Seule la présence des parasites dans le sang pourrait permettre de rapporter la fièvre à une infestation parasitaire connue, devant des circon-stances de survenue différentes, post abortum par exemple, l'existence d'une bac-tériémie à *W.perfringens* autoriserait à donner à la fièvre et en même temps à l'hémolyse sa signification proprement infectieuse .

Tous les autres faits cliniques et biologiques sont satellites de ces deux éléments : choc et hémolyse aigue, qu'il s'agisse de l'acidose méta-bolique, des troubles de la crase sanguine et de l'insuffisance rénale aigue, généralement ici oligo-anurie . L'existence d'une hépato-splénomégalie serait contingente . Quant à la goutte épaisse, on conçoit parfaitement qu'elle soit typiquement négative, l'épisode fébrile ayant amené à faire une injection nou-velle de quinine étant très habituellement anonyme comme chez notre malade .

Néanmoins, on peut admettre que ce soit à l'occasion d'une réinfestation palustre authentique que se produise l'accident quininique de la bilieuse . Dans ces cas, on peut alors trouver des parasites dans le sang mais en nombre rostreint, car il ne s'agit pas ici d'une primo-invasion, et il ne faudrait pas attribuer à cette réinfestation banale l'hémolyse en cours, l'hémolyse parasitaire étant le fait d'infestations palustres intenses . De tels cas sont certainement à même d'entretenir l'équivoque dans le domaine que nous évoquons, si l'on ne prêtait une extrême attention au mode d'apparition des symptômes par rapport aux gestes thérapeutiques, notamment en ce qui concerne le début de l'ictère .

L' EVOLUTION

de l'épisode pathologique est également schématique . La mort est habituelle dans les premières heures en raison de l'intensité des symptômes de choc et de l'anémie aigue . Si ce cap peut être franchi, l'évolution rejoint celle de tout état de choc, c'est à dire que le malade présente généralement une insuffisance rénale aigue, anurique et une anémie persistante . Secondairement, l'atteinte rénale évolue comme toute néphropathie tubulo - interstitielle aigue des états de choc vers la reprise de la diurèse au bout d'une à trois semaines, l'ensemble de la maladie guérissant sans séquelles en quatre à six semaines .

LES IMPÉRATIFS THÉRAPEUTIQUES

sont donc aisés à définir et reposent exclusivement sur des mesures symptomatiques .

L'essentiel est de pratiquer précocément l'exsanguino - transfusion strictement isogroupe . C'est le meilleur moyen de pallier l'anémie aigue et de lutter contre l'état de choc en réintroduisant un volume excédentaire de sang de manière à ré. liser un remplissage vasculaire . Le phénomène hémolytique pouvant persister malgré une première séance dont un des avantages est aussi de couper ce phénomène par le remplacement globulaire et plasmatique, il faudra parfois le répéter . On doit signaler, comme au cours de toutes les hémolyses aiguës intenses, les difficultés réelles d'appréciation du groupe sanguin des malades .

C'est là toute l'urgence thérapeutique, complétée éventuellement par un supplément de remplissage vasculaire sous contrôle des pressions centrales . Il faut y ajouter l'abstention totale de toute quininothérapie . Ceci justifie les distinctions envisagées dans ce travail . Même dans le cas où des parasites seraient constatés, le traitement antiparasitaire n'exige ici aucune urgence et sera assuré par une médication non quininique .

Les autres gestes symptomatiques s'effectuent à la demande .
Les troubles de conscience mènent rapidement à des mesures visant à prévenir des troubles respiratoires (intubation trachéale et ventilation assistée) .
Elles s'imposent devant toute insuffisance respiratoire débutante .

L'insuffisance rénale aiguë justifie très habituellement une épuration extra-rénale dès l'oligo-anurie confirmée . Tant en raison de l'état de choc en cours, que des troubles de la crase sanguine, la dialyse péritonéale paraît préférable à l'hémodialyse chez ces malades . Elle est d'ailleurs aisée à utiliser en l'absence de toute structure complexe et peut rendre de ce seul fait de grands services . Outre sa simplicité, il faut ajouter l'avantage de cette technique par rapport à l'hémodialyse, qui est d'éviter toute transfusion supplémentaire, ce qui n'est pas négligeable chez de tels patients dont la fragilité à l'hémodialyse est certaine .

Passée la phase de reprise de diurèse, il importera de pratiquer un bilan morphologique et fonctionnel rénal, qui s'avère généralement normal, dans un délai variable de quelques mois, en ce qui concerne le retour à des épreuves fonctionnelles normales . Il sera également nécessaire de toujours pratiquer un bilan hématologique : recherche d'un déficit enzymatique, d'une tare hémoglobinique, ... étude de la fragilité globulaire ..., bilan immuno - hématologique .

ESSAI D'INTERPRÉTATION

PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le fait essentiel est donc constitué chez de tels malades par la survenue d'une hémolyse intravasculaire massive secondairement à la prise de quinine chez un paludéen généralement ancien . Quel est donc le mécanisme d'un tel phénomène ?

Au fil des décades, depuis un siècle, se sont succédées les interprétations les plus variées et nous avons vu qu'une confusion clinique certaine n'avait fait qu'accroître les difficultés et les polémiques. Notre chapitre d'histoire reflète bien un tel état de chose .

Nous ne reprendrons ici que les éléments permettant de comprendre l'hémolyse dans la condition particulière d'un paludéen avéré, venant de recevoir de la quinine, laquelle déclenche alors l'accès aigu .

Les travaux de GEAR, que nous avons rapportés plus haut, établissent qu'il s'agirait d'un processus auto-immun au cours duquel les globules rouges infestés deviennent antigéniques et induisent l'apparition d'anticorps qui, dans certaines conditions entraînent l'hémolyse de globules rouges non parasites . L'hypothèse suggérée par GEAR au cours de la bilieuse peut se résumer ainsi :

globules rouges + parasite	)	
	)	
ou	)	
globules rouges + antimalarique	)	
	)	
ou	)	Auto - antigène
globules rouges + plasmodium	)	
	)	
et antimalarique	)	

Auto-antigènes + cellules du S.R.E. = Auto-anticorps
hémolysines

globules rouges + hémolysines = cellules sensibilisées

cellules sensibilisées + complément = hémolyse .

Une telle hypothèse semble être en accord avec les faits que nous avons rapportés . Tout ceci aboutirait à une charge croissante d'auto-anticorps avec sensibilisation spécifique, le complément étant représenté par l'hématie normale ou parasitée . Dans ces conditions, quel serait le rôle de la quinine dans le déclenchement de cette crise ? Il semblerait si l'on se réfère au tableau résumé de l'hypothèse de CEAR, qu'une libération massive d'antigènes puisse survenir dans ces conditions, mettant en jeu le système hémolytique complet . Les accès palustres antérieurs confèreraient au stroma globulaire des propriétés antigéniques, la quinine entraînant ainsi une libération massive d'anticorps responsable de l'hémolyse . Ainsi est évoqué un mécanisme immunologique faisant appel à un anticorps quinine dépendant au cours duquel les hématies sont sensibilisées par une infestation chronique à falciparum . Dans ces conditions, une prédisposition individuelle paraît probable, indépendante, dans l'état actuel des choses, de tout facteur d'âge, de sexe et de race .

Dans l'histoire de la bilieuse, aucune hémolysine ou agglutinine n'a pu être mise en évidence . Dans notre observation, une recherche d'agglutinines a été effectuée et se révéla positive pour les hématies trypsinisées à 37° . On doit rappeler toutefois que cette recherche a été effectuée après deux exsanguino-transfusions .

Les autres hypothèses excluant l'activité d'un anticorps ne sont pas satisfaisantes .

L'étude immuno-hématologique chez notre malade n'a pas révélé de déficit enzymatique et, ceci joint à une parasitémie nulle, exclut tout à la fois une hémolyse brutale spontanée d'hématies parasitées des accès pernicieux qu'une éventuelle hémolyse médicamenteuse due à la seule action de la quinine qui se voit surtout en cas de déficit enzymatique .

Ainsi présentée, la physiopathologie de cette hémolyse est, il est vrai, encore bien obscure, mais ses conditions de survenue sont reproductibles .

A partir de l'hémolyse se conçoivent aisément l'anémie, l'état de choc, la défaillance rénale et ce, en raison même de son caractère massif . Ces faits sont ici satellites de toute hémolyse aigue, quelle que soit sa nature .

L'anurie observée mérite de retenir quelque peu l'attention quant à sa physiopathologie, qui est celle de tout état de choc avec hémolyse aigue . A l'heure actuelle, il est admis qu'un blocage mécanique des tubes par l'hémoglobinurie ne saurait être retenu comme facteur unique, ni même prédominant, dans cette anurie . Depuis les travaux de MAEGRAITH concernant des malades paludéens, et qui rejoignent fort bien l'ensemble des travaux concernant le rein de choc avec ou sans hémolyse aigue : on admet très généralement que le fait

de base serait constitué par des modifications primitives du flux sanguin intra-rénal avec réduction de la filtration glomérulaire . Secondairement à ce fait hémodynamique lié à l'état de choc, se créent les lésions tubulaires de nécrose et se titularise l'anurie ; l'hémoglobininurie n'ajoute là qu'un rôle très contingent . C'est là le processus admis de toute néphropathie tubulo interstitielle aigue .

La complète guérison de notre malade, et le retour d'une fonction rénale normale, comme en témoigne le bilan effectué lors de sa réhospitalisation en Septembre, prouve qu'il s'agit bien de lésion tubulaire réversible, ce type d'atteinte étant caractérisé par son évolution spontanée vers la récupération fonctionnelle .

Les données histologiques de ROSEN, par exemple, par biopsie rénale, vont bien dans le sens de telles interprétations, révélant des lésions sans aucune spécificité, du type de toute atteinte tubulo-interstitielle aigue, c'est à dire caractérisé par la discrétion des lésions anatomiques absentes ou évoquées seulement par les aspects de nécrose et de régénération tubulaire . Parfois, un pigment prenant la coloration du fer est présent dans les cellules de l'épithélium tubulaire .

DISCUSSION

Cette observation amène à discuter d'une part du diagnostic des ictères hémolytiques, mais telle n'est pas notre intention ici, et, d'autre part, de la place de la F.B.H. au sein des hémoglobininuries palustres . A ce sujet, les publications récentes anglo-saxonnes , tant sur le paludisme a falciparum, que sur le "black water fever", sont riches d'enseignement, montrant la confusion possible quand l'hémoglobininurie domine le tableau clinique . Le vocable de " black water fever " signifie : fièvre avec émission d'urines noires . EASON, en introduisant cette expression dans la littérature, accorda dans son interprétation des faits, une importance à l'élément fièvre et à l'émission d'urines noires . La fièvre, comme l'hémoglobininurie, ne saurait individualiser en soi un état pathologique précis, même chez le paludéen . Elles peuvent se retrouver dans des états aussi différents qu'une bilieuse hémoglobininurique, une hémolyse médicamenteuse ou une hémolyse parasitaire, comme au cours de certains accès pernicioeux avec hémolyse aigue et hémoglobininurie .

CRITERES DE LA F. B. H.

Le diagnostic de la bilieuse est assez aisé si on s'en tient aux critères suivants :

- survenue de la crise hémolytique chez un paludéen avéré après une prise de quinine, suivant une chimioprophylaxie irrégulière et reprenant de la quinine à l'occasion d'accès fébriles, palustres ou non . Le mécanisme physio-pathologique n'est pas clair et a été évoqué dans le chapitre précédent .

- On peut se demander si la quinine est le seul médicament anti-malarique qui puisse déclencher un tel accident dans les conditions que nous avons évoquées . Aucune observation, mettant en cause une autre drogue, dont nous avons pu prendre connaissance, ne répond à ces critères . L'observation de BROWN (5), en 1954, d'un cas fatal de "black water fever" associé à la nivaquine, n'est guère convaincante . Le cas rapporté concerne une femme belge âgée de 45 ans, vivant au Congo Belge, zone d'endémie palustre à P. falciparum qui développa une hémolyse après avoir pris un gramme de nivaquine . Cette malade prenait de la quinine de façon irrégulière mais n'en avait pas pris plusieurs jours avant l'accès d'hémolyse . De nombreux parasites furent trouvés dans le sang . BROWNE conclut à une hémolyse déclenchée par la nivaquine chez une malade

sensibilisée par la quinine . Aucune recherche n'a été faite d'un déficit enzymatique . Une telle observation n'exclut pas formellement l'hypothèse d'un accès palustre grave avec hémolyse parasitaire . Les conclusions de BROWNE, quant à la responsabilité unique de la nivaquine, sont très discutables . (5)

L'avènement des schizonticides de synthèse, notamment de la chloroquine, a représenté, ces dernières années, un atout important dans la lutte contre le paludisme . La toxicité est faible . Etant donné qu'à l'extension considérable de l'emploi de la chloroquine chez les paludéens n'a correspondu à l'évidence aucune recrudescence des observations cliniques du type de celles rapportées à l'ère de la quinine, il ne semble pas qu'on puisse sérieusement incriminer la nivaquine dans le déclenchement d'une hémolyse aigue sévère .

WINCKLER et FINDLAY soulignent le fait de la disparition quasi-complète des bilieuses en Afrique Occidentale depuis que la prévention n'était plus quininique, la quinine étant remplacée par les schizonticides de synthèse, notamment par la nivaquine . FOY HENRI-KONDI, en 1941-1942, fait la même constatation avec d'autres schizonticides de synthèse en MACEDOINE .

Les cas de bilieuse confirmée signalés dans la littérature au cours de cette période sont dus à la quinine, notamment chez des sujets africains suivant irrégulièrement une chimioprophylaxie antipalustre, comme en témoignent par exemple les quatre observations de bilieuse rapportées par BARRAUD et LAISON chez de jeunes Africains au TOGO en 1957. : (3)

Si les observations cliniques permettent de penser que la quinine est seule responsable d'un tel tableau d'hémolyse aigue caractérisé par ses caractères particuliers de survenue et par une gravité extrême, il importe de discuter ici, pour les distinguer clairement, des cas d'hémolyse d'origine médicamenteuse .

HÉMOLYSE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LE PALUDÉEN

Au cours de la thérapeutique anti-paludéenne, tout spécialement à l'occasion d'un accès palustre, peut survenir une hémolyse d'origine médicamenteuse .

On sait qu'un certain nombre de drogues sont capables de provoquer une hémolyse et que, dans ces conditions, il importe de suspecter l'existence d'un déficit enzymatique des globules rouges qui, dans ces conditions, est révélé par la prise médicamenteuse, tel que le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase .

La physiopathologie de ces hémolyses récemment reconnues au sein des tares globulaires, est maintenant bien établie . Nous ne ferons sur ce point que rappeler le nombre croissant de médications susceptibles de jouer un tel rôle révélateur et la variété probablement grande également des enzymes érythrocytaires, dont le déficit congénital, souvent racial, est susceptible d'avoir une telle conséquence .

Une telle hémolyse se produit lorsque la nivaquine est en cause, ou lorsqu'il s'agit des amino-8-quinoléines (la primaquine par exemple). La quinine peut ici également être en cause .

Dans tous ces cas, il faut souligner le fait capital de l'existence du déficit enzymatique et la prédominance raciale très nette de ce trait érythrocytaire (sujets de race noire). D'ailleurs, ces hémolyses sont généralement - et c'est également un caractère distinctif majeur, un phénomène de faible envergure, sans caractère dramatique, sans état de choc et auto-limité .

L'observation rapportée par A. WOUHOUAYI à DAKAR en 1967 correspond très vraisemblablement à un tel mécanisme malgré l'exceptionnelle intensité de l'anémie . Il faut, en effet, retenir dans cette observation la présence en grand nombre des parasites dans le sang, témoignant d'un accès sévère à *Pl. falciparum*, de même que l'absence totale de chimioprophylaxie antérieure, enfin le déficit érythrocytaire, une hémolyse médicamenteuse se surajoutant là à une hémolyse paraïstaire ; (31)

F, 19 ans, Guinéenne née à PARIS où elle a vécu pendant ses seize premières années, habite à CONAKRY depuis trois ans, arrivée à DAKAR tout récemment par avion . Elle ne pratiquait aucune chimiothérapie . Hospitalisée le 19 Mai 1965 pour état fébrile installé depuis quatre jours, avec des signes digestifs et douleurs abdominales .

Le lendemain matin, on remarque un subictère et une anémie clinique. Devant le résultat de la goutte épaisse (++) , on administre le traitement habituel (Quinimax I.M. 0,40 x 2) . Ce n'est que le jour suivant qu'apparaissent : ictère et anémie extrême (920.000), urines rouge groseille . L'urée sanguine est à 0,90 g/litre . L'état s'aggrave très rapidement : torpeur, pré-coma, anémie impossible à corriger par des transfusions iso - groupes, collapsus irréversible, décès au bout de quelques heures (le troisième jour de l'hospitalisation).

Autopsie complète impossible. Le prélèvement du foie montre : Dans les cellules de KUPFFER : de l'hémozoiné, nécrose centro-lobulaire du cortex cérébral (pas de lésions, quelques parasites dans les capillaires). Hémoglobine A.A. Déficit en G 6 P D : 4 U.

Un des cas de DUKES répond à cette définition : l'hémolyse a été déclenchée par la chloroquine chez un déficitaire en G 6 P D . Remarquons ici que l'auteur a rangé cette observation à côté d'accès graves avec hémolyse et de cas d'hémolyse médicamenteuse d'un autre type .

AUTRES HÉMOLYSES MÉDICAMENTEUSES

Dans certaines observations, l'hémolyse peut être liée à une sensibilisation antérieure du sujet et ceci sera établi sur la notion d'accidents antérieurs lors de la prise du médicament . De tous les antimalariques, c'est la quinine qui est le plus souvent en cause .

Dans le traité de GOODMAN et GILMON, il est signalé que cette complication hémolytique de la quinine est observée essentiellement chez la femme enceinte et chez le paludéen, sans que l'on puisse fournir une explication très précise .

Ce mécanisme de l'hémolyse est soupçonné grâce à la notion de terrain sur lequel elle survient : réactions médicamenteuses antérieures, allergie .., et plus précisément sur l'existence d'incidents lors d'une prise antérieure de l'antimalarique en cause .

(26)

Dans la dernière observation de ROSEN, publiée dans un article intitulée " the kidney in black water fever", une telle interprétation est très probable, l'hémolyse étant survenue immédiatement après la prise de quinine chez un sujet, qui avait, lors d'une prise antérieure de ce médicament, présenté une éruption cutanée de brève durée . Ce malade vivait depuis peu de temps en zone endémique .

Dans toutes ces situations d'hémolyse médicamenteuse, il faut retenir que l'aspect clinique est rarement dramatique, et que, survenant alors qu'une infestation parasitaire est en cours, de gravité variable, l'impératif thérapeutique antipaludéen est formel, excluant simplement le médicament en cause. Le recours à un dérivé différent aide alors à réaliser la thérapeutique spécifique .

HÉMOLYSES PARASITAIRES

L'accès pernicieux palustre, comme nous l'avons déjà dit, s'accompagne non exceptionnellement d'une hémolyse aigue spontanée . Les quatre observations rapportées par DONADIO (10) en sont bien l'exemple, de même que certains des cas de DUKES (12) (cas 1, 4, 6) et trois malades de ROSEN (26) (sur 6 cas) groupés dans l'article précédemment cité : " The kidney in black water fever " .

Dans tous ces cas d'accès pernicieux, l'opposition est nette avec les conditions de la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique . Il s'agit de sujets neufs, infestés pour la première fois par un *Plasmodium falciparum* (primo-invasion) n'ayant reçu aucune prophylaxie anti-palustre . De telles circonstances de survenue déterminent le caractère principal de l'accès pernicieux, à savoir l'intensité de la parasitémie responsable de la majorité des symptômes observés : troubles de la conscience sévères et prolongés, en raison de la forte prédominance de la schizogonie dans les capillaires cérébraux, insuffisance rénale aigue, les perturbations de la microcirculation étant au premier plan et secondaires aux phénomènes intravasculaires . L'hémolyse aigue survient ici spontanément et paraît bien être liée directement au développement intra-globulaire du parasite .

Il est possible que, s'y ajoute une fragilité particulière des hématies acquise au cours de l'accès et qui serait liée à des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire au Na . Selon CONRAD (7) et DUNN (11), on peut admettre qu'il y ait un passage accru de Na dans les globules rouges chez le paludéen, résultant d'une diminution de l'efflux et d'une augmentation de l'influx du Na, le plasmodium lui-même, dans l'organisme infecté, pouvant produire une substance circulante qui est toxique pour le transport érythrocytaire de cations .

A ces phénomènes physico-chimiques peut s'associer la stimulation du système réticulo-endothélial, analogue à celle que l'on observe lors du paludisme expérimental où, après injection infraléthale d'endotoxine bactérienne, on provoque la phagocytose d'hématies aussi bien normales que parasitées . Enfin, un mécanisme immunologique peut survenir, comme en témoigne la positivité notée parfois du test de COOMBS au cours de l'accès palustre confirmé .

Dans tous ces cas aisés à reconnaître, l'absence de toute prise médicamenteuse antérieure à l'hémolyse est habituelle et suffit à lever le doute, l'indication d'une thérapeutique anti-parasitaire est formelle. En raison de

la gravité de la situation clinique, il importe d'agir vite et efficacement. La quinine s'impose ici du fait de son administration possible par voie intra-veineuse, de sa large diffusion notamment intra-cérébrale .

On peut y ajouter qu'à ce jour cette drogue est active contre toutes les souches de *P. falciparum*, même celles qui résistent à la chloroquine en provenance du Vietnam .

Il apparaît donc, au sein des hémolyses aiguës chez le paludéen, qu'il faille distinguer très précisément les différents états pathologiques possibles, la conduite thérapeutique qui en résulte étant bien distincte en ce qui concerne la médication anti-parasitaire . L'épisode de bilieuse secondaire à la quinine exclut formellement cette drogue et ne requiert généralement aucune urgence en matière anti-parasitaire .

L'accès pernicieux avec hémolyse aigüe spontanée impose la quinine par voie intra-veineuse lente .

L'accès à *P. falciparum* avec hémolyse médicamenteuse doit être traité par un anti-malarique . Il suffit d'éliminer le médicament ayant motivé l'hémolyse en cours et de s'adresser à l'un des autres antimalariques .

CONCLUSIONS

La fièvre bilieuse hémoglobininurique est parfois décrite comme un syndrome hémolytique paroxystique suraigu apparaissant chez le paludéen infesté par *P. falciparum* .

Sur le plan de la clinique, les faits en cause sont constitués par l'apparition chez le paludéen d'une hémolyse intense avec hémoglobininurie .

Depuis une dizaine d'années une tendance regroupe les malades sur cette seule base de l'hémoglobininurie, ce qui est illustré par les observations dissemblables décrites dans la littérature anglo-saxonne sous le vocable de " black-water fever " ; aucune distinction n'étant faite entre les hémolyses parasitaires et médicamenteuses . Sont ainsi mêlés des états relevant d'une physiopathologie différente et nécessitant une thérapeutique diamétralement opposée .

L'apparition de l'hémoglobine dans les urines d'un paludéen ne peut suffire à individualiser un état pathologique quelconque. Il nous paraît, au sein des hémolyses aiguës chez le paludéen, qu'il faille strictement conserver l'entité classique qui attribue à la quinine un rôle fondamental dans le tableau caractérisé par la survenue d'un état de choc fébrile, sévère, avec hémolyse aiguë, chez un paludéen à l'occasion d'une nouvelle prise de quinine pour un épisode généralement fébrile, palustre ou non . Le rôle favorisant du froid paraît ici incontestable .

C'est probablement à la réduction considérable de l'emploi de la quinine en pratique anti-paludéenne que l'on peut raisonnablement attribuer la disparition quasi complète de tels tableaux, habituellement gravissimes, avec anurie et évolution mortelle .

La thérapeutique de tels états excluant formellement l'emploi de la quinine, il importe donc de la distinguer précisément des autres situations d'hémolyse aiguë chez le paludéen :

1° - l'accès pernicieux avec hémolyse intense et spontanée , contemporain de la primo-invasion, survenant en l'absence de chimio-prophylaxie avec parasitémie intense et très habituellement des troubles de conscience . L'absence de toute prise médicamenteuse avant le déclenchement de l'hémolyse doit suffire à lever le doute .

2° - les hémolyses médicamenteuses survenant au cours d'un accès palustre confirmé.

Elles peuvent relever :

. soit d'un déficit érythrocytaire en G 6 P D et se manifester alors chez le sujet de race noire essentiellement lors de la prise d' amino - quinoléines, plus accessoirement de chloroquine ou de quinine . En général, une telle hémolyse est un phénomène peu intense et auto-limité .

. soit d'une sensibilisation antérieure, la quinine étant ici très souvent en cause . GOODMANN signale d'ailleurs qu'une telle complication hémolytique est observée essentiellement chez la femme enceinte et le paludéen, sans que l'on puisse donner une explication très précise . Ce mécanisme de l'hémolyse est soupçonné grâce à la notion du terrain sur lequel elle survient, du type du médicament en cause, ou la notion d'incident lors d'une prise antérieure .

Dans ces situations rarement dramatiques, l'impératif thérapeutique anti-parasitaire est formel, excluant simplement le médicament hémolysant. Le recours à un dérivé différent aide alors à réaliser la thérapeutique spécifique.

La bilieuse hémoglobinurique s'individualise donc par ses circonstances de survenue, sa physiopathologie et ses exigences thérapeutiques propres. Il est possible que cet accident, très fréquent lorsque la quinine représentait l'essentiel des médicaments anti-palustres, résurgisse dans les années à venir, si les phénomènes de résistance du Plasmodium falciparum aux amino - 4 - quinoléines s'étendent et réintroduisent l'usage de la quinine dans la pratique courante .

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN HONORAIRE
ADMINISTRATEUR PROVISoire
DE LA FACULTE DE MEDECINE :

C. B R O U E T

Le ~~PRESIDENT~~ de la THESE :

V. V I C - D U P O N T

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

R. M A L L E T

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALEXANDER G., SONNENWIRTH, KEATING and WALTMAN

Malaria (1969) changing status, therapy and complications .
Therapeutic grand rounds number 19. J.A.M.A., Aug. 4, 1969,
Vol. 209, N°5.

2.- ANDREW WHELTON, DONADIO and ELLISSBERG

Acute renal failure complicating Rickettsial infections in
glucose 6 phosphate dehydrogenase deficient .
Individuals .

Annals of Intern. Medecine, February 19, 1968, 323-328.

3.- BARREAU P. et LAISON I.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (F.B.H.) chez le jeune
Africain .

4.- BLANC et NOSNY

Paludisme des aviateurs et des voyageurs aériens .

Bulletin de santé méd. Afrique Noire 1962 V.7, 381-391.

5.- BROWN Sg A fatal case of black water fever associated with ingestion
Nivaquine .

6.- CARON Claude

Acquisitions récentes sur la physiopathologie et le traitement
du paludisme .

Thèse 1969, PARIS .

7.- CONRAD M.E. Pathophysiology of Malaria .

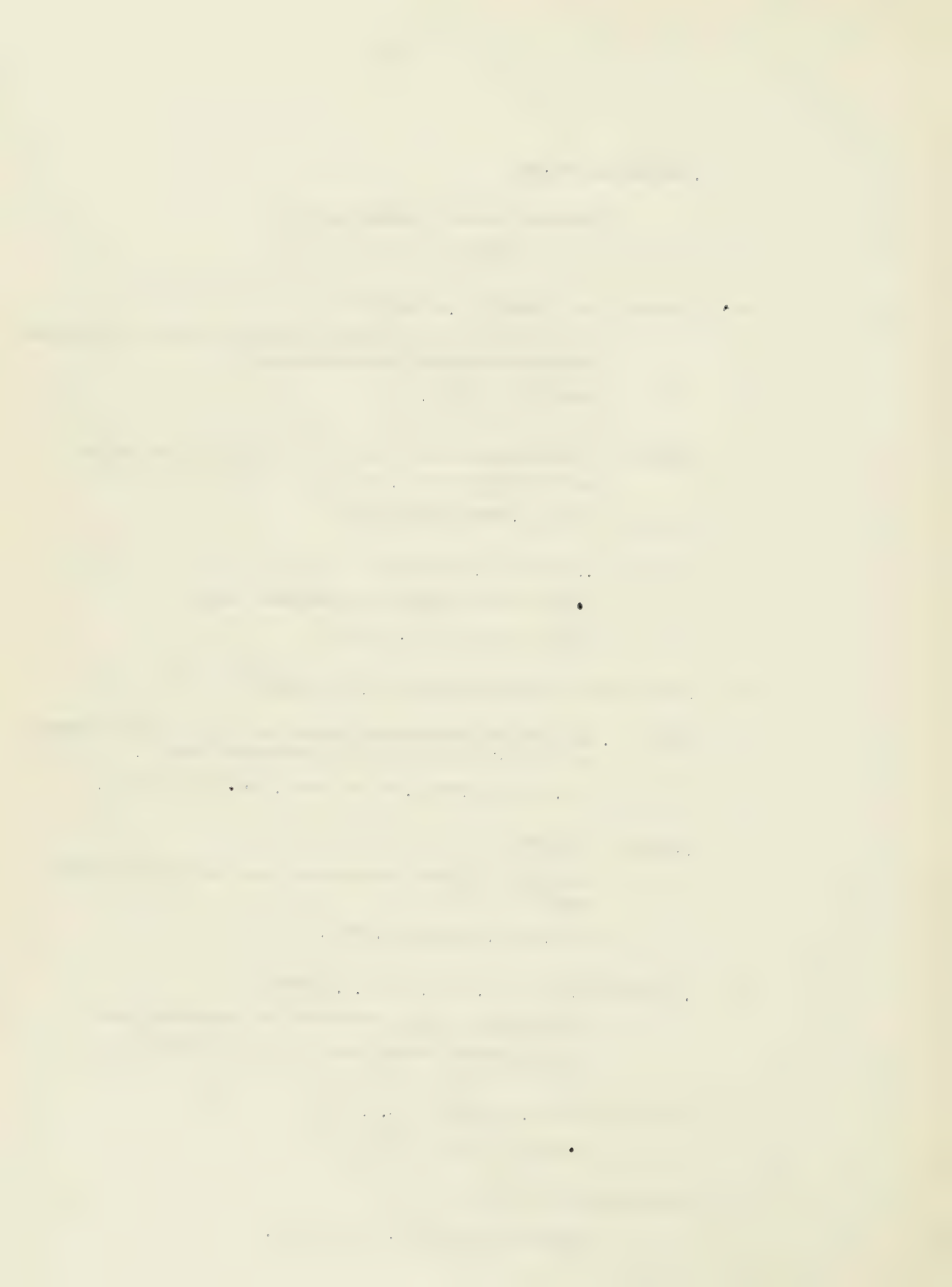
Ann. Int. Med. 1969, 70, 1, 134 - 41.

8.- DAVID Chernof

Dapsone Induced hemolysis in G. 6 P.D. deficiency

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1966, 8089 A³⁰ A⁵⁰

- 9 .- DEMIRAC and SOZERC
Hemolytic anemia following malaria
Am. Ped. 1956, 186, 86.
- 10 .- DONADIO J.V., WHELTON A. and KAZYAKI
Quinine therapy and peritoneal dialysis in acute renal failure
complicating malarial haemoglobinuria .
Lancet 1968, 7339, 375.
- 11 .- DUNN M.J. Alterations of red blood cell. sodium transport during
malarial infections .
J. Clin. Invest 1969, 48, 674.
- 12 .- DUKE D.S., SEALY B.J. and PORBES
Oliguric renal failure in black water fever .
A.M.J. Med. 1968, 45, 899-903.
- 13 .- Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1966, 8089 A³⁰ - A⁵⁰
- 14 .- GEAR J. Auto-antigens and auto-antibodies in pathogenesis of disease
with special reference of to black water fever .
Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 1946, 39, 301-314.
- 15 .- HIROUCHI JAMAUCHI
Acute renal failure complicating South East Asia Falciparum
Malaria .
Int. Cong. Nephrology, 1966, 20.
- 16 .- JACKSON M.R.C.S., F.R.C.P. and A.N. WOODRUFF
The artificial Kidney in malaria and blackwater fever .
British Medical Journal, May 19, 1962, 1367-1372.
- 17 .- MAC GRAITH B.G. and FINDLAY G.M.
Oliguria in black water fever .
- 18 .- MARTIN MAURICE et Coll.
Pathologie exotique, 1965, 68-81.



- 19 .- OUDART J.L. Hemoglobinoses. Déficit en G 6 P D et leurs relations avec le paludisme .
- 20 .- PELLETIER G. Fièvre bilieuse hémoglobulinurique .
Données récentes sur la pathogénie et le traitement .
Thèse Médecine PARIS 1953, N°739.
- 21 .- PORTIER-DUZER et CHATELAIN P.

Le diagnostic du paludisme aigu .
Gazette Médicale de France 1-2, 1965, 522-529.
- 22 .- REID H.A., GOLSMITH H.J. and WRIGHT F.K.

Peritoneal dialysis in acute renal failure following malaria .
Lancet 1967, 2, 436.
- 23 .- ROBERT DAROFF and Coll.

Cerebral Malaria .
The J. AM MED. ASS. Vol.202, N°8, Nov.20, 1967.
- 24 .- ROSS G.R. Black-Water fever in Southern Rhodesia in retrospect .
Central African J.M. 8, 294, 1962.
- 25 .- SCHNEIDER J. Le Paludisme. Aspects cliniques . Diagnostique et Traitement .

Gazette Médicale de France 1 - 12 - 1965.
- 26 .- SEYMOUR - ROSEN

The kidney in black - water fever .
The Am. Journal of Clinical Pathology 1968, 358-370.
- 27 .- SITTPRIJA, S. INDRAPASIT, C. POCHANU COLL. and Coll.

Renal failure in malaria .
Lancet 185-188.
- 28 .- VIC DUPONT, F. VACHON, J. EMILE et Claude CARBON

Paludisme cérébral avec coma profond et insuffisance cérébrale aiguë .
Revue du Praticien 21.1.1968.

- 29 .- WILLIAM P. READ, MICHAEL FEINSTEN and BARRY W. STEIGER .
Early experience in the treatment of falciparum malaria from
Southeast Asia .
- 30 .- WALTHUS F.H.
Nephropathy in malaria .
Trop. Geogr. Med. 1968, 20, N°1, 724.
- 31 .- A. WOUHOUAY
Fièvre bilieuse hémoglobinurique et déficit en G 6 P D . Un cas.
Thèse Médecine, DAKAR, 1966.
- 32 .- YORKE W. and NAUSS R.W.
The mechanism of the production of suppression of urine in
black water fever .
Ann. Trop. Med. J., 287, 1911.
-

